

PARA TÍTULOS PROFESIONALES DE ESPECIALISTAS (CUARTO NIVEL)

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR


DECLARACIÓN y AUTORIZACIÓN

Yo, **XAVIER ALEXANDER VILLOTA ACOSTA** con C.I. 1718055773 autor del trabajo de graduación intitulado: **"ASOCIACIÓN DE RIESGO ENTRE HIPOCOMPLEMENTEMIA Y EL DESARROLLO DE NEFRITIS LÚPICA EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO DEL HOSPITAL EUGENIO ESPEJO, QUE FUERON HOSPITALIZADOS EN EL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA Y NEFROLOGÍA EN EL PERÍODO COMPRENDIDO ENTRE ENERO DEL 2009 HASTA DICIEMBRE DEL 2014. ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES"**, previa a la obtención del título profesional de **ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA** en la Facultad de **Medicina**:

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tiene la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, de conformidad con el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de graduación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la Pontificia Universidad Católica del Ecuador a difundir a través de sitio web de la Biblioteca de la PUCE el referido trabajo de graduación, respetando las políticas de propiedad intelectual de Universidad.

Quito, 25 de julio del 2016

  
Dr. Xavier Alexander Villota Acosta  
C.I. 1718055773

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA**

**“ASOCIACIÓN DE RIESGO ENTRE HIPOCOMPLEMENTEMIA Y EL  
DESARROLLO DE NEFRITIS LÚPICA EN PACIENTES CON LUPUS  
ERITEMATOSO SISTÉMICO DEL HOSPITAL EUGENIO ESPEJO, QUE  
FUERON HOSPITALIZADOS EN EL SERVICIO DE MEDICINA  
INTERNA Y NEFROLOGÍA EN EL PERIODO COMPRENDIDO ENTRE  
ENERO DEL 2009 HASTA DICIEMBRE DEL 2014. ESTUDIO DE CASOS  
Y CONTROLES”**

DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN  
MEDICINA INTERNA

*AUTOR: XAVIER ALEXANDER VILLOTA ACOSTA*

*DIRECTOR: DR. OSWALDO ALCOCER.*

*DIRECTOR METODOLÓGICO: PhD. ENRIQUE GEA.*

*QUITO-ECUADOR 2016.*

## AGRADECIMIENTOS

*A Dios, por derramar sus bendiciones sobre el camino que decidí transitar, y poner en él a unos padres que me lo han dado todo, a unos hermanos que a pesar de mi inconstancia siempre han estado ahí para tenderme su mano, a una esposa amada, quien es el pilar fundamental en mi desarrollo profesional y personal, y sobre todo a un hijo adorado quien es la infinita motivación que tengo día a día...*

## *DEDICATORIA*

*A mí amada esposa Desiré, quien con su amor incondicional ha sido artífice de la realización y culminación de este proyecto...*

*A mí adorado hijo Benjamín, quien tan solo con una sonrisa permite día a día que los sueños sean más fáciles de alcanzar...*

## **TABLA DE CONTENIDOS**

AGRADECIMIENTOS.....	1
DEDICATORIA.....	2
LISTA DE TABLAS.....	8
LISTA DE GRÁFICOS.....	9
RESUMEN.....	10
ABSTRACT.....	12

## **CAPÍTULO I**

1 INTRODUCCIÓN.....	14
1.1 JUSTIFICACIÓN.....	15

## **CAPÍTULO II**

2. MARCO TEÓRICO.....	16
2.1 Lupus eritematoso sistémico.....	16
2.1.1 Epidemiología.....	16
2.1.2 Patogénesis.....	17
2.1.3 Manifestaciones clínicas.....	19
2.1.4 Diagnóstico.....	20
2.1.5 Actividad de la enfermedad.....	23
2.1.6 Tratamiento.....	24
2.1.7 Pronóstico.....	26
2.1.7.1 Morbilidad.....	26
2.1.7.2 Mortalidad.....	27
2.2 Nefritis lúpica.....	28
2.2.1 Patogénesis.....	28
2.2.2 Presentación clínica.....	31
2.2.3 Diagnóstico.....	31
2.2.4 Clasificación.....	31

2.2.5 Indicaciones de biopsia y re-biopsia renal.....	33
2.2.6 Generalidades terapéuticas.....	35
2.2.7 Tratamiento inmunosupresor de inducción y mantenimiento.....	36
2.2.8 Trasplante renal en enfermos con lupus eritematoso sistémico.....	43
2.2.9 Tratamiento de las recidivas y casos resistentes.....	43
2.2.10 Monitoreo.....	45

## **CAPÍTULO III**

3. MATERIALES Y MÉTODOS.....	46
3.1 Problema de investigación.....	46
3.2 Objetivo del estudio.....	46
3.2.1 Objetivo general.....	46
3.2.2 Objetivos específicos.....	46
3.3 Hipótesis.....	47
3.4 Operacionalización de variables.....	48
3.5 Muestra.....	51
3.6 Tipo de estudio.....	52

3.7 Procedimientos de recolección de información.....	52
3.8 Criterios de inclusión.....	52
3.9 Criterios de exclusión.....	52
3.10 Plan de análisis de datos.....	53
3.11 Consideraciones bioéticas.....	54
3.12 Aspectos administrativos.....	54

## **CAPÍTULO IV**

4 RESULTADOS.....	55
-------------------	----

## **CAPÍTULO V**

5 DISCUSIÓN.....	63
------------------	----



## **CAPÍTULO VI**

6 CONCLUSIONES.....	69
---------------------	----

7 RECOMENDACIONES.....	69
------------------------	----

## **CAPITULO VII**

8 BIBLIOGRAFÍA.....	70
---------------------	----

## **CAPÍTULO VIII**

9 ANEXOS.....	79
---------------	----

9.1 Reporte de laboratorio hospital Eugenio Espejo.....	79
---	----

9.2 Reporte de biopsia renal percutánea.....	80
--	----

9.3 Modelo de base de datos.....	81
----------------------------------	----

GLOSARIO DE TÉRMINOS.....	82
---------------------------	----

## LISTA DE TABLAS

<b>TABLA 1:</b> Distribución demográfica de la población general.....	55
<b>TABLA 2:</b> Distribución clínica de la población general.....	56
<b>TABLA 3:</b> Distribución sociodemográfica según casos y controles.....	57
<b>TABLA 4:</b> Distribución de las características clínicas según casos y controles...	58
<b>TABLA 5:</b> Asociación entre nefropatía lúpica e hipocomplementemia según total y tipo de complemento.....	62

## LISTA DE GRÁFICOS

**GRÁFICO 1:** Diagnóstico histopatológico.....58

**GRÁFICO 2:** Correlación de c3 y c4 con valores de proteinuria.....60

**GRÁFICO 3:** Correlación de c3 y c4 con valores de creatinina.....60

**GRÁFICO 4:** Correlación de c3 y c4 con valores de urea.....61

## **RESUMEN:**

La nefropatía lúpica afecta a más del 50 % de los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES). Esta complicación aumenta la mortalidad y morbilidad de esta colagenopatía, sobre todo por el riesgo de enfermedad renal crónica con necesidad de tratamiento sustitutivo renal en aproximadamente un 25 % de los pacientes. Se han descrito ciertos factores predisponentes para el desarrollo de nefritis lúpica (NL) tales como niveles elevados de creatinina, colesterol y proteinuria, aunque se considera también a la hipocomplementemia como uno de estos, no se dispone de estudios científicos que así lo confirmen. El objetivo de este trabajo fue el de determinar si existe o no asociación de riesgo entre niveles bajos de complemento y el desarrollo de nefritis lúpica en los pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico. Se trata de un estudio analítico retrospectivo, de casos y controles, en 134 pacientes con diagnóstico de LES, del hospital Eugenio Espejo, quienes fueron hospitalizados en los servicios de Medicina Interna y Nefrología, durante un periodo de 6 años desde enero de 2009 hasta diciembre de 2014. Las principales variables que se midieron en este estudio fueron el valor del complemento en sangre y el diagnóstico de nefritis lúpica dado por biopsia renal. Los datos fueron obtenidos mediante la revisión de historias clínicas del archivo del Hospital Eugenio Espejo.

Nuestros resultados determinaron que efectivamente la hipocomplementemia se asocia con riesgo de desarrollar nefritis lúpica (OR=11,06 IC 95 % 4,85-25,21,  $p<0,05$ ), además estos resultados se mantuvieron tanto en fuerza como en dirección tras realizar varios modelos de ajuste así el modelo 2 fue ajustado por sexo (OR=11,2 IC 95 % 4,88-25,71,  $p<0,05$ ) mientras que el modelo 3 fue ajustado por edad y sexo obteniéndose valores similares (OR=11,54 IC 95 % 4,98-26,74,  $p<0,05$ ) además se realizó un análisis por separado dependiendo de qué factor del complemento se encontraba mayormente disminuido observándose que aquellos sujetos con valores de C3 bajos tenían un riesgo 4 veces mayor de sufrir nefropatía y aquellos con valores de C4 predominantemente bajos tenían un riesgo de 8 veces más para desarrollar nefropatía. En conclusión la hipocomplementemia es un factor de riesgo para el desarrollo de nefropatía lúpica, lo que nos lleva a recomendar la realización de controles periódicos de complemento en sangre para identificar valores bajos que puedan requerir intervenciones diagnósticas adicionales así como terapéuticas tempranas.

## **ABSTRACT**

Lupus nephritis affects more than 50 % of patients with systemic lupus erythematosus (SLE). This complication increases mortality and morbidity of this collagenopathy, especially the risk of chronic kidney disease requiring renal replacement therapy in about 25 % of patients. It had been described certain predisposing factors for the development of lupus nephritis (LN) such as high levels of creatinine, cholesterol and proteinuria, hypocomplementemia is also considered one of these, although there aren't scientific studies and confirm it. The aim of this study was to determine whether or not there is a risk association between low levels of complement and development of lupus nephritis in patients diagnosed with systemic lupus erythematosus. The following is a retrospective analytical study of cases and controls, in 134 patients with a diagnosis of SLE, in the Eugenio Espejo Hospital, for a period of six years from January 2009 to December 2014, the patients were hospitalized in Internal Medicine and Nephrology. The main variables measured in this study were blood complement values and diagnosis of lupus nephritis given by renal biopsy. Data were obtained by reviewing medical records of Eugenio Espejo Hospital.

Our results showed that indeed, hypocomplementemia is associated with risk of developing lupus nephritis (OR=11,06 CI 95 % 4,85-25,21,

$p < 0,05$ ), and these results were maintained in both strength and direction after making several adjustment models, model 2 was adjusted for sex (OR=11,2 CI 95 % 4,88-25,71,  $p < 0,05$ ) while the model 3 was adjusted for age and sex obtaining similar values (OR=11,54 CI 95 % 4,98-26,74,  $p < 0,05$ ). A separate analysis was done, depending on what type of complement factor was decreased mostly, and we observed that those subjects with low values of C3 had a 4 times greater risk of suffering from kidney disease while those with low values of C4 had a risk of 8 times greater to develop nephropathy. In conclusion hypocomplementemia is a risk factor for the development of lupus nephritis, which leads us to recommend conducting regular checks of blood complement to identify low values that may require additional diagnostic tests and early therapeutic interventions.

## **CAPÍTULO I**

### **1. INTRODUCCIÓN**

La nefropatía lúpica afecta a más del 50 % de los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES). Esta complicación aumenta la mortalidad y la morbilidad del LES, sobre todo por el riesgo de enfermedad renal crónica con necesidad de tratamiento sustitutivo renal en aproximadamente un 25 % de los pacientes (1).

La prevalencia de la nefritis lúpica es mayor en afroamericanos e hispanos que en caucásicos. De manera general la supervivencia en pacientes con LES es de aproximadamente el 95 % después de los cinco años del diagnóstico y el 92 % a los 10 años. La aparición de nefritis lúpica reduce significativamente esta supervivencia al 88 % a los 10 años después de su diagnóstico (2).

El tratamiento oportuno de la nefritis lúpica y los cuidados que se deben tener para prevenir una etapa terminal de enfermedad renal con necesidad de terapia sustitutiva renal son los principales objetivos del manejo de los pacientes con LES (3).

El monitoreo de los pacientes lúpicos y sus diversas complicaciones era muy variable, dependía de cada centro y de la experiencia propia de sus profesionales, pero para el 2010 la Liga Europea Contra el Reumatismo



(EULAR), diseño un conjunto de recomendaciones, para la realización de un seguimiento estandarizado (4).

### **1.1 JUSTIFICACIÓN**

El lupus eritematoso sistémico es una entidad nosológica de baja prevalencia a nivel mundial, no existen suficientes estudios científicos que hayan determinado la asociación entre factores de riesgo y el desarrollo de sus complicaciones. En nuestro país no es la excepción y debido a este antecedente es necesario determinar, en este caso, si la hipocomplementemia es uno de esos factores, al cual se lo asocia, principalmente, con el desarrollo de nefritis lúpica.

## **CAPÍTULO II**

### **2. MARCO TEÓRICO**

#### **2.1 LÚPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO.**

El lupus eritematoso sistémico (LES) es un trastorno multisistémico caracterizado por la inflamación crónica del tejido conectivo, de causa desconocida, que puede afectar a articulaciones, riñones, superficies serosas, y paredes de los vasos. Afecta en su mayoría a mujeres y por lo general tiene manifestaciones en múltiples órganos. Existen varios factores tales como; factores hereditarios, hormonales e inclusive ambientales para su desarrollo y variedad de manifestaciones clínicas (5,6).

Debido a que los síntomas del LES varían ampliamente, además de que esta enfermedad es subdiagnosticada, es difícil determinar el número de personas que la padecen, tanto en los Estados Unidos de América, así como en el resto del mundo (7).

##### **2.1.1 Epidemiología.**

Existe un incremento de riesgo de padecer LES en las mujeres en edad fértil, además en etnias afro-descendiente en los Estados Unidos. Sin embargo, en otras poblaciones se observan diferentes patrones. Las tasas más altas de incidencia específica por edad han sido observadas en las mujeres después de los 40 años de edad.

La enfermedad es de 2 a 4 veces más frecuente y más grave en las poblaciones no anglosajonas alrededor del mundo, y tiende a ser más severa en los hombres que en las mujeres, y en los pacientes pediátricos, así como en los pacientes en los que se ha presentado tardíamente.

En la actualidad los pacientes con LES tienen una mayor tasa de supervivencia, la misma que puede llegar hasta el 90 % a los 5 años, sin embargo esta va decreciendo en las diferentes etnias, en cuyo caso un factor socio-económico puede estar inmerso (8).

### **2.1.2 Patogénesis.**

Varios mecanismos inmunitarios se encuentran involucrados en el desarrollo del LES, tanto la inmunidad innata como la adaptativa juegan un papel fundamental en la patogenia de esta enfermedad. Los dos tipos de células predominantemente implicadas en el sistema inmune adaptativo son los linfocitos B y los linfocitos T. Las células B son patógenas en el LES debido a que son los precursores de los auto-anticuerpos así como las citoquinas que producen. Por otro lado las células T conducen la activación sistémica e intrarenal de las células B, y forman parte principal del mecanismo patogénico de la nefritis lúpica (9).

El sistema inmune innato contribuye a la patogénesis del LES en múltiples formas. En las primeras etapas de la enfermedad, células dendríticas y otras de tipo mieloide activan las células T para producir mediadores

claves, tales como el factor activador de células B; lo que termina en la activación del sistema inmune adaptativo. La activación sistémica del sistema inmune conduce a la generación de células T efectoras y auto-anticuerpos que al dirigirse a órganos diana, como por ejemplo los riñones, producen su daño. Estos efectores junto con mediadores solubles producen la inflamación crónica en los tejidos, en el caso de los riñones, los cuales se afectan en aproximadamente un 50 % de pacientes con LES, la inflamación crónica afecta a sitios específicos, como el glomérulo y los túbulos renales. Es importante destacar que los niveles elevados de citoquinas y sus receptores se pueden observar en los órganos diana, y es claro que tienen papeles importantes en la patogénesis de la enfermedad (9,10).

La activación del complemento es también fundamental en la patogénesis de del LES. El sistema del complemento, a través de la opsonización, facilita la eliminación de los desechos de apoptosis y fragmentos celulares que pueden contener antígenos nucleares, que son el objetivo de los auto-anticuerpos asociados al SLE. El componente 1q (C1q) del complemento es parte de la vía clásica de activación del mismo, y junto con los componentes enzimáticamente activos C1r y C1s, forma el complejo C1. La deficiencia completa de C1q, aunque rara, es un poderoso factor de riesgo para LES, más del 90 % de las personas con esta deficiencia desarrollan LES. El mecanismo patogénico en estos casos se piensa que es

un aclaramiento defectuoso de inmunocomplejos, sin embargo, los estudios han encontrado que C1q tiene un efecto regulador sobre la producción de citoquinas inducida por los receptores tipo Toll (TLRs), lo que proporciona una explicación adicional para el elevado riesgo entre el desarrollo de LES asociado a la deficiencia de C1q (11).

### **2.1.3 Manifestaciones clínicas.**

El curso del LES es ampliamente variable y puede estar caracterizado por exacerbaciones. La presencia de síntomas orgánicos sin riesgo de muerte durante los episodios de actividad de la enfermedad, son comunes. Estos incluyen artritis o artralgias, fiebre, serositis y úlceras orales, en un 84, 52, 36 y 24 % respectivamente. La nefropatía lúpica es otra de las manifestaciones comunes, sin embargo esta puede poner en riesgo la vida del paciente lúpico, está presente hasta en un 50 % de pacientes (6).

Dentro del compromiso cutáneo del LES pueden estar presentes el rash malar, fotosensibilidad, rash discoide, lívido reticularis y las lesiones cutáneas subagudas. La afectación neurológica ocurre en un 27 % de pacientes, esta incluye convulsiones, dolor de cabeza crónico, mielitis transversa, enfermedad cerebrovascular, psicosis, y disfunción cognitiva. El LES también se caracteriza por manifestaciones hematológicas tales como anemia hemolítica, trombocitopenia y linfadenopatías, además de

complicaciones cardiovasculares como trombosis y el fenómeno de raynaud (6).

#### **2.1.4 Diagnóstico.**

Según el Colegio Americano de Reumatología (ACR) el diagnóstico de LES está dado por la presencia de cuatro de once criterios, con una sensibilidad del 85 % y una especificidad del 95 % (6,12).

- i. Eritema malar: eritema fijo, plano o elevado, sobre las eminencias malares, que tiende a prescindir de los pliegues naso-labiales.
- ii. lupus discoide: parches levantados eritematosos con descamación queratósica adherente y taponamiento folicular, se pueden producir cicatrices atróficas.
- iii. Fotosensibilidad: erupciones en la piel como reacción inusual a la luz solar.
- iv. Úlceras orales o nasofaríngeas: generalmente sin dolor, observados por el médico.
- v. Artritis no erosiva: compromiso de  $\geq 2$  articulaciones periféricas con hinchazón o derrame.
- vi. Serositis: pueden ser pleuritis o pericarditis.
- vii. afectación renal: ya sea por proteinuria persistente. ( $> 500$  mg / día o en tirilla con valor de 3+).

- viii. Cilindros celulares. (de células rojas, hemoglobina, granulares, tubulares, o mixtos).
- ix. Convulsiones o psicosis sin causa orgánica.
- x. Trastornos hematológicos. Cualquiera de los siguientes:
  - Anemia hemolítica con reticulocitosis.
  - Glóbulos blancos  $<4.000 / \text{mm}^3$  medido al menos por dos ocasiones.
  - Recuento absoluto de linfocitos  $<1.500 / \text{mm}^3$  medido al menos por dos ocasiones.
  - Recuento de plaquetas  $<100.000 / \text{mm}^3$  sin drogas trombocitopénicas.
- xi. Trastorno inmunológico. Cualquiera de los siguientes:
  - Anti-ADN, anticuerpos contra dsDNA (ADN nativo) en el título anormal.
  - Anti-Sm, anticuerpos contra el antígeno nuclear Sm; también llamado anticuerpo anti-Smith.
  - Resultado positivo de anticuerpos antifosfolípidos.
  - Anticoagulante lúpico positivo utilizando método estándar
  - Falso positivo para sífilis  $\geq 6$  meses.
  - Anticuerpos antinucleares (ANA) con título anormal en ausencia de fármacos asociados a LES.

Clasificación de los criterios para diagnóstico de LES según el Systemic

Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) (13).

Criterios clínicos:

- i. Eritema malar
- ii. Lupus discoide
- iii. Úlceras orales
- iv. Alopecia
- v. Sinovitis igual o mayor a dos articulaciones más dolor a la palpación y rigidez matutina mayor a 30 minutos.
- vi. Serositis, pleuritis o dolor pericárdico durante más de 1 día
- vii. Afectación renal con relación de proteína / creatinina o proteínas en orina de 24 horas, > 0,5 g.
- viii. Afectación neurológica, por ejemplo: convulsiones, psicosis, mielitis transversa.
- ix. Anemia hemolítica
- x. Leucopenia: glóbulos blancos menor 4.000 o linfopenia menor a 1.000.
- xi. Trombocitopenia: plaquetas menores a 100.000.

Criterios inmunológicos:

- xii. ANA nivel por encima del rango de referencia de laboratorio
- xiii. Anticuerpos anti-dsDNA
- xiv. Anticuerpos anti-Sm



- xv. Anticuerpos antifosfolípidos: anticuerpos anticardiolipina y anti- $\beta$ 2-glicoproteína I, falsos positivos de VDRL.
- xvi. Complemento bajo: C3, C4, o CH50.
- xvii. Prueba de Coombs directa positiva, en ausencia de anemia hemolítica.

Los criterios para el diagnóstico de LES según el SLICC son más sensibles, pero menos específicos que los criterios de Colegio Americano de Reumatología. Comparando los criterios del SLICC con los criterios del ACR: (14).

- Sensibilidad 97% vs. 83% ( $p < 0,0001$ )
- Especificidad 84% vs. 96% ( $p < 0,0001$ )

Los criterios diagnósticos de LES del SLICC son más sensibles que los del ACR en la práctica clínica en la vida real, permitiendo así clasificar a los pacientes dentro del grupo de diagnósticos tempranos favoreciendo el curso de la enfermedad (15).

### **2.1.5 Actividad de la enfermedad**

Para la determinación de la actividad de la enfermedad en el LES, varios sistemas de puntuación se han desarrollado (SLEDAI, SLAM, BILAG, ECLAM) que incluyen principalmente los hallazgos clínicos y los parámetros de laboratorio. Estas puntuaciones permiten la evaluación estandarizada de actividad de la enfermedad, que es la base para cada decisión

terapéutica. Por lo tanto, la Liga Europea Contra el Reumatismo (EULAR) recomienda el uso de una puntuación estandarizada para evaluar la actividad de la enfermedad en cada consulta. Es importante distinguir la actividad y daño orgánico, ya que el daño no se puede tratar con agentes inmunosupresores. El daño orgánico debe ser evaluado anualmente utilizando el índice SLICC/ACR (Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology) (13,16).

### **2.1.6 Tratamiento**

Un paciente con diagnóstico establecido de LES debe ser referido a un especialista apropiado para establecer un plan de tratamiento, además de supervisar la eficacia y la toxicidad del mismo o para proporcionar educación adecuada al paciente. El reumatólogo es quien puede coordinar la atención con profesionales de la salud y otros especialistas médicos. Pacientes en los que las decisiones de gestión son complicadas deben ser referidos a un reumatólogo u otro especialista apropiado dependiendo de la complicación del órgano o sistema específico, como por ejemplo en el caso de la Nefritis Lúpica, el paciente debe ser referido al nefrólogo (17).

Los pacientes con LES son tratados con antiinflamatorios no esteroideos, agentes antipalúdicos, glucocorticoides, y fármacos inmunosupresores, incluyendo ciclofosfamida, azatioprina, metotrexato, y micofenolato mofetilo. Los fármacos de elección se determinan en gran parte por la

gravedad de la enfermedad y la función del órgano involucrado, sin embargo a pesar de su uso generalizado existen pocos ensayos clínicos aleatorizados que demuestran totalmente su eficacia. Además, mientras que la mayoría de los estudios han mostrado una mejoría de la enfermedad, no se ha determinado con certeza si los pacientes tuvieron actividad residual o no de esta, ni su grado. El papel de la talidomida, leflunomide, inhibidores de la calcineurina (ciclosporina y tacrolimus) y la inmunoglobulina intravenosa todavía no está claro (5,18,19).

Rituximab es el primer anticuerpo monoclonal quimérico que está dirigido contra CD20. CD20 es una molécula de superficie exclusiva de los linfocitos B que se expresa a partir de los pre-linfocitos B de memoria. Sin embargo a pesar de intensos estudios, la función precisa del rituximab sigue siendo desconcertante. Se ha demostrado eficaz en el tratamiento de manifestaciones severas del lupus refractario, especialmente citopenias autoinmunes, en series de casos, sin embargo en ensayos clínicos controlados, falló en el control de la enfermedad. Según un meta-análisis publicado en 2012 los estudios observacionales indican que rituximab fue eficaz en pacientes con LES grave y refractario. En adición, en algunos de los pacientes con NL se consiguió remisión completa o parcial. En contraste, en ensayos clínicos aleatorizados no se lograron estos objetivos, lo que lleva a cuestionar la verdadera eficacia atribuida a rituximab (20–22).

El uso emergente de productos biológicos representa una gran promesa junto con el primer informe de éxito de belimumab el cual es un anticuerpo monoclonal totalmente humano que se une e inhibe a la parte soluble del estimulador de linfocitos B. Estudios proporcionan una fuerte evidencia de que el control de las células B puede representar un enfoque viable para el tratamiento del lupus eritematoso sistémico. De particular importancia, dos grandes estudios de fase III (BLISS-52 y BLISS-76) en pacientes con actividad moderada tratados con belimumab cumplen su objetivo primario de eficacia con superioridad clínica en comparación con placebo más tratamiento estándar. Un total de 1.684 pacientes, se analizaron después de 52 semanas de tratamiento continuo. Sobre la base de estos hallazgos belimumab fue aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) y la EMA (European medicines agency) como una nueva opción terapéutica en el tratamiento del LES (21,23,24).

## **2.1.7 Pronóstico**

### **2.1.7.1 Morbilidad**

El curso de la enfermedad es variable y puede estar relacionado con la actividad de la enfermedad, el daño a órganos específicos, la toxicidad de los medicamentos e incluso la calidad de la vida de los pacientes. La remisión completa durante un periodo igual o mayor de 5 años es rara (25).

### **2.1.7.2 Mortalidad**

Los pacientes con lupus eritematoso sistémico tienen un riesgo entre tres y cinco veces mayor de muerte prematura por cualquier causa en comparación con la población general, sin embargo la supervivencia ha aumentado con los tratamientos disponibles en la actualidad y con un diagnóstico más temprano. Entre el 80 y 90 % de pacientes sobreviven al menos 10 años, pero existen muertes tempranas que son debidas principalmente a infecciones pulmonares vasculitis y problemas renales. La mortalidad secundaria a la etapa terminal de la enfermedad renal y las infecciones son las causas de mayor mortalidad en pacientes con LES, siendo ocho y cinco veces mayor respectivamente, que en la población general (26,27).

En un estudio que evaluó mortalidad del LES en una cohorte de mil pacientes durante un periodo de 10 años se identificaron 68 muertes (6.8 %), 10 en el primer año, 11 en el segundo, 8 en el tercero, 7 en el cuarto, 9 en el quinto, 7 en el sexto, 4 en el séptimo, 4 en el octavo, 7 en el noveno, y 3 en el décimo año. De estos 60 (88,2 %) pacientes fueron de sexo femenino y 8 (11,8 %) hombres (28).

## **2.2 NEFRITIS LÚPICA**

La nefritis lúpica es una complicación grave del LES y predictor importante de morbilidad y mortalidad. La nefritis lúpica afecta entre un 40 a 70 % de los pacientes con LES, la incidencia exacta depende de la etnia, grupo etario y género. Los pacientes con LES tienen una probabilidad alrededor del 20 al 30 % de presentar episodios de actividad y reactivación de la enfermedad, aunque muchos son leves la repetida presentación de estas reagudizaciones pueden resultar en daño renal irreversible e insuficiencia renal crónica (9,29).

### **2.2.1 Patogénesis.**

Las características fisiopatológicas del LES y sus resultantes, tales como la afectación de órganos y sistemas, (ej. NL) tienen un orden multifactorial, están dadas por varios componentes génicos, hormonales y factores ambientales, que tienen como fin el desarrollo de las diferentes reacciones autoinmunes dependientes de las interacciones coordinadas de la inmunidad innata y adaptativa del complejo sistema inmune. Dentro de estos factores se han identificado la vital importancia de la señalización a través de las proteínas transmembrana tipo I, los Toll-like receptors (TLRs), y estos, sumados a los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs), pero sobre todo la activación del complemento en sus

tres posibles vías, como determinante de la actividad autoinmune innata (30).

El sistema del complemento particularmente implicado en la fisiopatología de la NL, el componente 1q es el primero en la activación de la vía clásica del complemento, cuya función principal es eliminar los complejos inmunes y auto-antígenos de los tejidos durante la apoptosis. Muchos estudios han mostrado una fuerte asociación entre los niveles séricos de anticuerpos anti-C1q y el desarrollo de nefritis lúpica. Títulos elevados de estos anticuerpos en algunos pacientes con LES se han observado en relación con episodios de actividad de la enfermedad a nivel renal y de sus recaídas, pero su papel dentro de la fisiopatología de estos eventos es todavía incierto. Sin embargo la fuerte asociación entre estos anticuerpos con la activación del complemento además de la hipocomplementemia, sin duda alguna se pueden describir como factores de riesgo para el desarrollo de la NL (30,31).

En un estudio realizado en 2015, 308 pacientes con LES tuvieron títulos altos de IgG anti-C1q los mismos que fueron medidos mediante ELISA, se determinó una prevalencia de estos anticuerpos en el 28 % de los pacientes, además se asociaron independientemente con compromiso renal (OR: 2,3 IC 95 % 1,3–4,2,  $p < 0,01$ ), y simultáneamente anti-C1q,

anti-dsDNA e hipocomplementemia fueron fuertemente asociados con compromiso renal (OR: 14,9 IC 95 % 5,8–38,4,  $p < 0,01$ ) (32).

Un estudio previo realizado en 2012, en 52 pacientes con LES quienes tenían nefritis lúpica diagnosticada por biopsia. Se midieron niveles de anti-C1q mediante ELISA, en el 75 % de los pacientes fueron positivos, y estos se correlacionaron con los índices de actividad renal (33).

Además de la evidente relación de los anticuerpos anti-C1q en la patogénesis de la NL, existen otros anticuerpos tales como los anti-dsDNA. El papel patógeno de estos está fuertemente apoyado por su estrecha asociación con la actividad clínica de la enfermedad, y su detección en los estudios obtenidos a partir de biopsia renal de los pacientes con LN. La acumulación de datos ha sugerido que estos anticuerpos intervienen a través de la unión, ya sea directa o indirectamente, a los antígenos de reacción cruzada o materiales de la cromatina, respectivamente, a las células renales residentes y / o componentes de la matriz extracelular, iniciando así la activación celular y la proliferación de procesos inflamatorios y fibróticos. Otro grupo de auto-anticuerpos que podrían estar inmersos en la patogénesis de la NL son los anticuerpos antivimentina, cuyos títulos elevados estarían en relación con la infiltración túbulo-intersticial severa que según algunos estudios (34–37).



### **2.2.2 Presentación clínica.**

La nefritis lúpica generalmente es asintomática, sin embargo existen signos tempranos de disfunción glomerular o tubular por los que los pacientes con LES suelen consultar, estos pueden ser evidencia de orina espumosa o presencia de nocturia. Estos síntomas pueden justificar la solicitud de un urianalisis y pruebas de función renal. Además pueden presentarse hematuria microscópica en urianalisis, y raramente se presenta hematuria macroscópica (3).

### **2.2.3 Diagnóstico**

De acuerdo al Colegio Americano de Reumatología los criterios para determinar alguna afectación renal en los pacientes lúpicos incluyen: (3).

- i. Proteinuria persistente mayor de 0,5 g por día o más de 3+ en tirilla reactiva (3).
- ii. Evidencia de cilindros, incluyendo glóbulos rojos, hemoglobina, granulares, tubulares, o mixtos (3).

### **2.2.4 Clasificación.**

- i. Clase I. Nefritis lúpica mesangial mínima: glomérulos normales con microscopia óptica, pero mínimos depósitos mesangiales en inmunofluorescencia (1).
- ii. Clase II. Nefritis lúpica proliferativa mesangial: hiper celularidad y expansión mesangial leve, en la microscopia óptica, con depósitos

mesangiales en la inmunofluorescencia; puede haber depósitos subepiteliales o subendoteliales en inmunofluorescencia o en microscopia electrónica (1).

- iii.** Clase III. Nefritis lúpica focal: lesiones en <50 % de los glomérulos con lesiones de tipo endocapilar o extracapilar, con depósitos subendoteliales, con o sin afectación del mesangio. Pueden existir lesiones activas (A) o crónicas (C), por lo que se subdividen en: (1).
- iv.** Clase III (A): lesiones activas (nefritis lúpica proliferativa focal) (1).
- v.** Clase III (A/C): lesiones activas y crónicas (nefritis lúpica proliferativa focal y esclerosante) (1).
- vi.** Clase III (C): lesiones crónicas inactivas con cicatrices (nefritis lúpica esclerosante focal) (1).
- vii.** Clase IV. Nefritis lúpica difusa: lesiones en ≥50 % de los glomérulos, con depósitos difusos subendoteliales, con o sin alteraciones mesangiales. Pueden tener lesiones A o C. Además, las lesiones pueden ser segmentarias (S: cuando ≥50 % de los glomérulos afectados tienen menos de la mitad del ovillo con lesiones) o globales (G: cuando ≥50 % de los glomérulos afectados tienen más de la mitad del ovillo con lesiones). En esta clase se incluyen los depósitos «en asas de alambre». Se subdivide en: (1).
- viii.** Clase IV-S (A): lesiones segmentarias activas (nefritis lúpica proliferativa segmentaria difusa) (1).

- ix.** Clase IV-G (A): lesiones globales activas (nefritis lúpica proliferativa global difusa) (1).
- x.** Clase IV-S (A/C): lesiones segmentarias activas y crónicas (nefritis lúpica esclerosante y proliferativa segmentaria difusa) (1).
- xi.** Clase IV-G (A/C): lesiones globales activas y crónicas (nefritis lúpica esclerosante y proliferativa global difusa) (1).
- xii.** Clase IV-S (C): lesiones segmentarias crónicas (nefritis lúpica esclerosante segmentaria difusa) (1).
- xiii.** Clase IV-G (C): lesiones globales crónicas (nefritis lúpica esclerosante global difusa) (1).
- xiv.** Clase V. Nefritis lúpica membranosa: engrosamiento de la membrana basal glomerular con depósitos inmunes de forma global o segmentaria en la vertiente subepitelial de la membrana basal; se puede asociar con expansión mesangial. Puede aparecer en combinación con las clases III o IV. También puede tener un avanzado grado de esclerosis. Muy similar a las formas idiopáticas en las fases iniciales (1).
- xv.** Clase VI. Nefritis lúpica esclerosada: con afectación de más del 90 % de los glomérulos, sin actividad residual (1).

### **2.2.5 Indicaciones de biopsia y re-biopsia renal**

La realización de la biopsia renal juega un papel fundamental en el paciente lúpico con cualquier grado de afectación renal, no solo es crítica

para el diagnóstico, sino también para su manejo y seguimiento, debido a esto se indica como estudio diagnóstico de rutina. Sin embargo, el rol de la biopsia renal como determinante en los resultados del manejo y su pronóstico es controversial (38).

Las indicaciones de biopsia renal son las siguientes:

- i. Los pacientes con LES que presenten proteinuria, hematuria, sedimento urinario o insuficiencia renal deben ser sometidos a biopsia.
- ii. La realización de una segunda biopsia sólo está indicada si los hallazgos van a determinar un cambio en la conducta terapéutica o en el pronóstico del paciente.

En un estudio retrospectivo realizado en 2009 con 35 pacientes con NL en quienes se repitió la biopsia renal una o más veces, se determinó que los pacientes con lesiones proliferativas en la primera biopsia raramente cambiaban a una clase no proliferativa pura durante los episodios de actividad, por lo que la realización de una re-biopsia no es necesaria. Sin embargo en los pacientes cuya primera biopsia reportó una lesión no proliferativa, los cambios en las clases de NL son frecuentes y una nueva biopsia es aconsejable (39).

En 2011 un nuevo estudio en 156 pacientes con NL determinó que el porcentaje de cambio de la clase histológica fue del 75 %. Debido a este

hallazgo, la re-biopsia renal, cuando existen episodios de reactividad, es necesaria para guiar el tratamiento (40).

## **2.2.6 GENERALIDADES TERAPÉUTICAS**

### **i. Corticoides**

Se recomienda, el uso de corticoides orales en las menores dosis y tiempo posibles (1B) (1).

En las formas graves, se recomienda la utilización de pulsos intravenosos de metilprednisolona (250-1.000 mg) al inicio del tratamiento y como terapia adyuvante durante la fase de inducción (1B) (1).

Se recomienda que, con independencia de la dosis de inicio, el descenso de prednisona sea rápido, hasta alcanzar una dosis de mantenimiento no superior a 5 mg/día, valorando incluso su suspensión según la actividad de la enfermedad (1C) (1).

### **ii. Hidroxicloroquina**

El uso de hidroxicloroquina está asociado con tasas elevadas de respuesta renal en la NL, además pocas recaídas renales, y la reducción de la acumulación del daño renal (41).

Se recomienda hidroxicloroquina a largo plazo si no existen contraindicaciones. La presencia de nefropatía lúpica, remisión mantenida o embarazo no debe condicionar la retirada de la hidroxicloroquina (1B) (1).

Se recomienda que la monitorización de los efectos adversos incluya un examen oftalmológico anual, especialmente a partir de una dosis acumulada de hidroxiclороquina de 1.000 g (1C) (1).

### **iii. Antiproteinúricos**

Se recomienda que los pacientes con nefritis lúpica, proteinuria y/o hipertensión arterial reciban fármacos bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (1B) (1).

## **2.2.7 TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR DE INDUCCIÓN Y MANTENIMIENTO.**

El tratamiento de las clases III, IV y V se divide en dos fases. La primera, o de inducción, que tiene como objetivo la remisión precoz y evitar la progresión a la cronicidad. Su duración es variable pero, en general, será de tres a seis meses, o en ocasiones se prolonga mas, si el paciente presenta todavía signos de actividad del LES en riñón. La segunda, o de mantenimiento, tiene como objetivo evitar el desarrollo de recidivas renales y mantener lo conseguido en la fase de inducción (1).

Se lleva a cabo con un nivel menos intenso de inmunosupresión. Su duración no está definida, pero al menos se debe mantener hasta dos años después de establecida una remisión (1).

El tratamiento está determinado por cada una de las clases histológicas determinadas por biopsia renal (1).

### **i. Tratamiento de la clase I**

La nefritis lúpica clase I no presenta alteraciones clínicas ni analíticas, ya que su diagnóstico es netamente histológico, en este contexto no se debe administrar tratamiento inmunosupresor. Sin embargo la aparición de alteraciones renales tales como proteinuria significativa, síndrome nefrótico o hematuria macroscópica obliga a descartar con una nueva biopsia renal otros procesos glomerulares asociados o evolución histológica a otras clases de nefritis lúpica (1). Los pacientes con NL clase uno deben recibir tratamiento guiado a sus manifestaciones clínicas extra renales del LES (42).

### **ii. Tratamiento de la clase II**

En esta clase el tratamiento inmunosupresor no está indicado inicialmente. El tratamiento en estos pacientes debería ser guiado, al igual que en la clase I, por las manifestaciones extra renales (1). Sin embargo se sugiere que la NL de clase II con proteinuria > 3g/24horas sea tratada con corticoides o inhibidores de la calcineurina. (2D) (42).

### **iii. Tratamiento de las clases III y IV.**

En pacientes con nefritis lúpica clase III y IV, se recomienda tratamiento con corticoides (1A) acompañados de una de las siguientes opciones farmacológicas: (1).

#### **a. Ciclofosfamida (1B)**

**b. Micofenolato mofetilo (1B)**

Recomendaciones:

Dosis de prednisona de 0,5 a 1 mg/kg/día, dosis máxima de 60 mg/día (1B), o pulsos intravenosos de metilprednisolona de entre 250-1.000 mg/día durante tres días consecutivos, si existe evidencia en la biopsia de proliferación extracapilar (2C) (1).

Ciclofosfamida como tratamiento de inducción en pulsos intravenosos a través de uno de los siguientes esquemas de administración: (1).

Pulsos intravenosos mensuales, de 750 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal, durante seis meses consecutivos (1B), o pulsos intravenosos quincenales, con una dosis fija de 500 mg, durante tres meses (1B). Precedidos de la administración de pulsos intravenosos de metilprednisolona seguida de prednisona a dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día (1).

Micofenolato mofetilo como tratamiento de inducción, a dosis de 1 g/día por vía oral en la forma de micofenolato mofetilo o 720 mg en la forma de micofenolato sódico, con incremento progresivo de dosis en dos semanas, hasta alcanzar de 2 a 2,5 g/día de micofenolato mofetilo (1B) o de 1.440 a 1.800 mg de micofenolato sódico (2C). divididos en dos o tres tomas diarias (1).

La mayor parte de los datos existentes sugiere que en el corto plazo, el micofenolato y la ciclofosfamida son terapias de inducción con igual



eficacia para el tratamiento de la NL clase III y IV. Sin embargo los datos de los resultados de los estudios a largo plazo, aunque limitados, sugieren que la ciclofosfamida puede conservar la función renal mejor que el micofenolato. Sobre esta base, no se recomienda micofenolato como el fármaco de elección para la terapia de inducción de la NL clase III y VI.(43) La evidencia disponible y la experiencia clínica sugiere que ambos fármacos tienen diferentes roles terapéuticos frente al LES, mientras ciclofosfamida representa el fármaco de elección para la inducción de la remisión en los casos más graves, micofenolato se recomienda para los que se presentan con menor severidad (44).

### **Tratamiento de mantenimiento de respuesta**

Mantener la terapia inmunosupresora tiene el objetivo de consolidar la respuesta renal y evitar episodios de reactivación, los mismos que pueden llevar a la cronicidad e irreversibilidad de un probable fallo renal, además de prevenir los efectos secundarios a largo plazo de esta. Una vez completado el tratamiento de inducción y si se alcanza una respuesta, aunque esta sea parcial, para el tratamiento de mantenimiento se recomienda dosis bajas de esteroides y micofenolato mofetilo, o azatioprina (2A) (1,41,42,45). Sin embargo en el estudio ALMS (Aspreva Lupus Management Study) se concluyó que micofenolato mofetilo fue

superior a azatioprina como tratamiento a largo plazo en el mantenimiento de la terapia inmunosupresora en la NL (46).

La dosis de mantenimiento de micofenolato mofetilo sugerida es de 1,5 a 2 g/día (1B), y su duración debe ser de al menos dos años, una vez alcanzada la remisión (2C). Esta dosis debe ser disminuida progresivamente antes de su suspensión definitiva (2C), y debe estar acompañada siempre de prednisona a la dosis más baja posible (2B) (1).

El tratamiento de mantenimiento a largo plazo con azatioprina es de segunda elección y se indica en pacientes que desarrollan intolerancia al micofenolato o tienen alguna contraindicación para el uso del mismo, además es más barato que este (46).

#### **iv. Tratamiento de la clase V.**

##### **Tratamiento de inducción de respuesta**

En el tratamiento de pacientes con nefritis lúpica clase V, se recomienda iniciar prednisona a dosis de hasta 1 mg/kg/día acompañado de una de las siguientes opciones terapéuticas:(1)

- a.** Ciclofosfamida (1B) (1).
- b.** Anticalcineurínicos: ciclosporina (1B) o tacrolimus (2C) (1).
- c.** Micofenolato mofetilo (1B) (1).
- d.** Azatioprina (1C) (1).

El uso del micofenolato y la ciclofosfamida está indicado en iguales dosis y esquemas que para la clase III y IV y en caso de los anticalcineurínicos, de 2 a 5 mg/kg/día para la ciclosporina y de 0,1 a 0,2 mg/kg/día para el tacrolimus (1B) (1).

### **Tratamiento de mantenimiento de respuesta**

La evidencia sugiere que los pacientes con nefritis lúpica clase V, una vez terminado el tratamiento de inducción, reciban tratamiento de mantenimiento con dosis bajas de esteroides y una de las siguientes opciones (2B): (1)

- a.** Micofenolato.
- b.** Anticalcineurínicos.
- c.** Azatioprina.

La duración y dosis del tratamiento de mantenimiento, se sugiere es igual que en el caso de las clases III y IV. La duración en el caso de los anticalcineurínicos es similar (2D) (1).

### **Criterios de respuesta parcial y completa al tratamiento**

#### **i. Respuesta parcial**

- a.** En pacientes con proteinuria basal > 3,5 g/24h, descenso de proteinuria <3,5 g/24 h (1).
- b.** En pacientes con proteinuria basal <3,5 g/24 h, reducción de la proteinuria en > 50 % en comparación con la inicial (1).

- c. En ambas situaciones estabilización o mejoría del filtrado glomerular respecto a valores iniciales (1).

## **ii. Respuesta completa**

- a. Filtrado glomerular  $>60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, o descenso a valores iniciales o  $\pm 15$  % del valor basal en aquellos con filtrado glomerular  $<60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (1).
- b. Proteinuria  $<0,5$  g/24 h, sedimento inactivo, esto es  $<5$  hematíes,  $<5$  leucocitos, o ningún cilindro hemático y albúmina sérica  $>3$  g/d (1).

## **v. Tratamiento de la clase VI**

La nefropatía lúpica clase VI representa la fase final del daño renal producido por el LES. La clase VI incluye los casos que desde el punto de vista funcional renal se corresponden con el estadio 5 de la escala K/DOQUI para la clasificación de la enfermedad renal crónica terminal por el nivel del filtrado glomerular, que en estos casos es menor a 15 ml/min, las mismas que son tributarias de tratamiento sustitutivo renal (1).

Histológicamente más del 90 % de los glomérulos están esclerosados y existe fibrosis intersticial con distorsión de las estructuras tubulares y vasculares. Aunque en estos casos no está indicada la realización de biopsia renal de rutina, ya que el diagnóstico de la NL clase VI es fundamentalmente clínico (1).

### **2.2.8 Trasplante renal en enfermos con lupus eritematoso sistémico**

El trasplante renal ya sea de donante vivo o donante cadavérico es el tratamiento de elección en la NL clase VI (1B). El estudio pre trasplante en pacientes con LES debe incluir, además de los parámetros rutinarios en todos los pacientes, otras variables tales como índices de actividad lúpica y anticuerpos antifosfolípidos, ya que su presencia contraindicaría el procedimiento.

### **2.2.9 TRATAMIENTO DE LAS RECIDIVAS Y CASOS RESISTENTES.**

#### **i. Recidivas de nefropatía lúpica.**

Las recidivas involucran la reaparición de signos y síntomas de actividad lúpica a nivel renal después de haber obtenido una respuesta parcial o completa con el tratamiento de inducción. Si se presentan estas manifestaciones se debe descartar primero otras entidades nosológicas que puedan explicar el compromiso, renal estas pueden ser síndrome antifosfolipídico, nefropatía secundaria a AINES, o nefropatía isquémica ateromatosa, etc.

Si la recidiva es moderada o grave se recomienda tratar con el mismo tratamiento de inducción y de mantenimiento que fue eficaz inicialmente. El tratamiento debe darse lo antes posible para minimizar el riesgo de fibrosis residual (1C). En estos casos se recomienda una nueva biopsia

renal, si se detecta un cambio en el perfil de expresión clínica de la enfermedad, como signos indicativos de microangiopatía trombótica, ya que en los pacientes con NL existen varios casos de esta complicación cuya fisiopatología está dada principalmente por la activación de ambas vías del complemento (1,47).

## **ii. Pacientes resistentes o no respondedores**

La resistencia al tratamiento se define como la ausencia de respuesta total o parcial de la afección renal tras haber completado la fase de inducción. Puede observarse resistencia renal asociada a persistencia de signos de actividad extra renal o en ausencia de los mismos (1).

Se recomienda que los enfermos con criterios de resistencia a ciclofosfamida o micofenolato sean tratados con el esquema terapéutico de inducción alternativo a cada uno de ellos respectivamente (1A) (1).

En caso de resistencia a los regímenes de inducción habituales la evidencia sugiere el uso de tratamientos alternativos tales como rituximab (2B), anticalcineurínicos (2B), inmunoglobulinas (2C), o utilizar estrategias basadas en combinación de fármacos (2B) (1).

Hasta el 20 % de los pacientes con LN son refractarios al tratamiento de inducción inicial, mientras que el 30 a 50 % de los pacientes pueden progresar a enfermedad renal terminal. La NL que no responde a la terapia de elección inicial se asocia con un mal pronóstico a largo plazo. Aunque la

evidencia en relación a este tema no se basa en estudios de alta calidad estadística, varios enfoques terapéuticos pueden ser analizados con diversos grados de éxito, incluyendo la prolongación del curso de la terapia estándar. Entre estos están indicados, sin un grado de recomendación establecido, el switch de micofenolato a ciclofosfamida o viceversa, la suma al tratamiento de los inhibidores de la calcineurina, o el tratamiento coadyuvante con plasmaféresis e inmuno-absorción, además que la terapia biológica con rituximab también esta descrita (48,49).

#### **2.2.10 MONITOREO**

La creatinina sérica, el análisis del sedimento urinario, la proteinuria y la presión arterial tienen un valor predictivo de suma importancia y tienen correlación con la aparición de compromiso renal en paciente con NL, teniendo en cuenta que se observa la aparición de episodios de reactivación de la enfermedad renal hasta en un 45 %. El riesgo de duplicar los niveles de creatinina sérica oscila entre el 7,4 % y el 8,5 % a los 5 años y entre 14,3 % y 18,2 % a los 10 años. Las siguientes variables se han asociado con la supervivencia de la NL a los 5 años: la edad, la etnia, la creatinina sérica, la hipertensión, niveles de complemento C3 y el índice de actividad y cronicidad (4).

## **CAPÍTULO III**

### **3. MATERIALES Y MÉTODOS**

#### **3.1 PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN**

Determinar si existe o no asociación de riesgo entre hipocomplementemia y el desarrollo de nefritis lúpica en los pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico. Así podremos conocer si la hipocomplementemia es un factor predisponente para el desarrollo de nefritis lúpica en los pacientes con diagnóstico de LES.

#### **3.2 OBJETIVO DEL ESTUDIO**

##### **3.2.1 Objetivo general:**

Determinar si existe asociación de riesgo entre la hipocomplementemia y el desarrollo de nefritis lúpica, en los pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico de los servicios de Medicina Interna y Nefrología de Hospital Eugenio Espejo

##### **3.2.2 Objetivos específicos:**

- i. Definir la prevalencia de nefritis lúpica en los pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico del hospital Eugenio Espejo en el periodo comprendido entre enero de 2009 a diciembre de 2014.



- ii. Establecer la frecuencia de pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico y además nefritis lúpica establecida por biopsia renal percutánea, que presentaron hipocomplementemia.
- iii. Registrar la frecuencia de la totalidad de pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico, que presentaron hipocomplementemia.
- iv. Determinar la asociación de riesgo individual entre la medición de complemento c3 y c4 con el desarrollo de nefritis lúpica.

### **3.3 HIPÓTESIS:**

Existe asociación de riesgo entre hipocomplementemia y desarrollo de nefritis lúpica en los pacientes con LES.

### 3.4 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variable específica	Definición conceptual	Definición operacional			
		Tipo de variable	Categoría	Escala	Indicador
Sexo	Características biológicas que define al sujeto	Cualitativa Dicotómica	Nominal	1 Femenino 2 Masculino	Proporción
Edad	Edad en años según la fecha de nacimiento al día del estudio	Cuantitativa	Discreta	1 18-29 2 30- 40 3 Mayores de 40 años	Proporción
Nefritis lúpica	Presencia de cualquier grado de daño renal en pacientes con diagnóstico de LES determinado por BRP	Cualitativa Dicotómica	Nominal	1 Si 2 No	Proporción y porcentaje

LES	Patología autoinmune que afecta al tejido conectivo	Cualitativa Dicotómica	Nominal	1 Si 2 No	Proporción y porcentaje
C3	Componente número 3 proteico del complemento	Cuantitativa	Continua	1 Normal (0,9-1,8 g/L) 2 Bajo (< 0,9 g/L)	Proporción y porcentaje
C4	Componente número cuatro del complemento	Cuantitativa	Continua	1 Normal (0,1-0,4 g/L) 2 Bajo (< 0,1 g/L)	Proporción y porcentaje
Anticuerpos Anti C1Q	Anticuerpos contra la fracción Q del componente 1 del complemento	Cualitativa	Nominal	1 Positivo 2 Negativo	Frecuencia absoluta/frecuencia relativa
Hipocomplementemia	Descenso del complemento principalmente C3-C4 en sangre	Cualitativa Dicotómica	Nominal	1 Si 2 No	Frecuencia absoluta/frecuencia relativa

Urea	Compuesto orgánico, producto final de la degradación de proteínas.	Cuantitativa	Continua	1 Normal (17-45 mg/dl) 2 Patológico (>45 mg/dl)	Proporción y porcentaje
Creatinina	Compuesto orgánico producto de degradación del metabolismo muscular	Cuantitativa	Continua	1 Normal (0,6 a 1,3 mg/dl) 2 Patológica (> 1,3 mg/dl)	Proporción y porcentaje
Proteinuria de 24 horas	Presencia de proteínas en orina con valor superior a 150 mg en 24 horas	Cuantitativa	Continua	1 Normal (< 150 mg) 2 No nefrótica (150 mg a 3,5 g) 3 Nefrótica (>3,5 g)	Proporción y porcentaje

### 3.5 MUESTRA

Este estudio se realizó en los pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico del Hospital Eugenio Espejo quienes fueron hospitalizados desde 2009 a 2014, el número total de pacientes según los registros del archivo de estadística del hospital en mención fue de 204, el cálculo del tamaño de la muestra dio como resultado 134 pacientes, según el universo de pacientes, siendo de tipo finito y teniendo en cuenta que la prevalencia de nefritis lúpica en pacientes con LES es de hasta el 50 %. La muestra fue calculada con la siguiente fórmula.

$$n = \frac{Z^2 \cdot P \cdot Q \cdot N}{e^2(N-1) + Z^2 \cdot P \cdot Q}$$

$$Z = 1,96 \text{ (IC=95 \%)};$$

$$P = \text{frecuencia esperada};$$

$$Q = 1-p;$$

$$e = \text{error admitido (5 \%)}$$

$$N: \text{Universo}$$

#### REEMPLAZANDO:

$$n = (1.96)^2 \times (0.5)(1-0.5) \times 204 / ((0.05)^2 \times 203) + (3.84 \times 0.5 \times 0.5)$$

$$n = 3.84 \times 0.5 \times 0.5 \times 2014 / 0.50 + 0.96$$

$$n = 195.84 / 1.46 = 134$$

### **3.6 TIPO DE ESTUDIO**

Estudio analítico retrospectivo de casos y controles.

### **3.7 PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN**

Para la recolección de los datos para este estudio se procedió a la revisión al azar de las historias clínicas que reposan en el archivo del Hospital Eugenio Espejo, se incluyeron los expedientes de 134 pacientes con diagnóstico previo de LES y se registraron en una base de datos en excel los valores de urea, creatinina, c3, c4, proteinuria, además del diagnóstico de NL dado por biopsia renal de los pacientes que tenían este estudio así como también se registró el número de pacientes que se encontraba recibiendo hemodiálisis.

### **3.8 CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

**3.8.1** Pacientes con diagnóstico de LES cumpliendo los criterios del ACR/SLICC.

**3.8.2** Pacientes con o sin afectación renal debida a LES.

### **3.9 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

**3.9.1** Pacientes que no cumplan los criterios de inclusión.

**3.9.2** Pacientes quienes puedan presentar hipocomplementemia debido a otro tipo de entidad nosológica que no sea LES.

### **3.10 PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS**

Tras la recolección de datos se obtuvieron 134 sujetos, con datos completos para las variables de interés.

Las variables cuantitativas serán presentadas como medias y sus respectivas desviaciones estándar (DE), las variables cualitativas se resumen con su respectiva frecuencia y serán tratadas como proporciones, finalmente los análisis bivariados y comparación de grupos se realizó mediante el cálculo de chi cuadrado de Pearson en el caso de las variables cualitativas y ANOVA en las variables cuantitativas. Con esta última se pudo comparar las diferencias de las variables clínicas, las cuales eran de tipo continuo, entre los grupos de casos y controles.

La fuerza de asociación entre hipocomplementemia y afectación renal en pacientes con LES se resumió con odds ratios (OR), y sus intervalos de confianza (IC) del 95 %, obtenidos mediante regresión logística, para así comparar la influencia de la variable independiente sobre la dependiente, es decir la hipocomplementemia sobre la variable nefritis lúpica, siendo ambas de tipo dicotómicas. Se realizaron modelos de regresión logística con ajuste progresivo, el primer modelo fue el análisis crudo, el segundo fue ajustado por sexo, y un último por sexo y edad. Por último se estratificaron los modelos dependiendo del tipo de hipocomplementemia ya sea C3 o C4, utilizando los mismos modelos de ajuste.

Se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ . Los análisis se realizaron con el paquete estadístico Stata v 13.

### **3.11 CONSIDERACIONES BIOÉTICAS**

El presente estudio y el cumplimiento de sus objetivos, siendo estos de carácter retrospectivo, no implicó ningún tipo de riesgo para los participantes, ya que únicamente se revisaron sus historias clínicas para obtener los datos requeridos. Así mismo se guardará la confidencialidad de los resultados que se obtuvieron.

### **3.12 ASPECTOS ADMINISTRATIVOS**

#### **3.12.1 Recurso Humano**

El grupo humano que realizó este estudio estuvo conformado por el Dr. Oswaldo Alcocer médico tratante y jefe del servicio de nefrología del hospital Eugenio Espejo, y el médico egresado del posgrado de la especialización en medicina interna Xavier Villota Acosta.

#### **3.12.2 Equipos y materiales**

Computador Portátil

Historias clínicas del archivo de estadística del hospital Eugenio Espejo



## CAPÍTULO IV

### 4. RESULTADOS

Nuestros análisis se realizaron en 134 sujetos de los cuales el 90 % fueron mujeres además el rango etario más frecuente fueron los sujetos que tenían entre 20 y 30 años seguidos de sujetos menores de 20 años, con un 46,2 y 24,6 % respectivamente, el grupo etario con menor proporción fue el de los sujetos mayores de 40 años con un 13,4 % (tabla 1).

**Tabla 1. Distribución demográfica de la población general**

Distribución sociodemográfica de los sujetos de estudio (n: 134)	
<b>Sexo, n (%)</b>	
Mujer	121 (90,3)
Hombre	13 (9,7)
<b>Edad, n (%)</b>	
Menor de 20 años	33 (24,63)
20 a 29 años	62 (46,27)
30 a 39 años	21 (15,67)
Mayor a 40 años	18 (13,43)

En cuanto a la distribución de las características clínicas de los sujetos el 4 % tenía indicación o estaba recibiendo hemodiálisis. Mientras que el 55,7 % de los sujetos presentaron hipocomplementemia. Los valores medios

poblaciones de C3 y C4 fueron 0,86 y 0,18 g/L respectivamente (Tabla 2).

**Tabla 2. Distribución clínica de la población general**

<b>Distribución clínica de los sujetos de estudio (n: 134)</b>	
<b>Hemodiálisis, n (%)</b>	
Sí	4 (2,99)
No	130 (97,01)
<b>Hipocomplementemia, n (%)</b>	
Sí	75 (55,97)
No	59 (44,03)
<b>Laboratorio, media (DE)</b>	
C3	0,86 (0,37)
C4	0,18 (0,2)
Proteinuria 24/h	1.216,41 (1.641,47)
Creatinina	1,2 (0,93)
Urea	26,11 (17,18)

Cuando analizamos la distribución de las variables socio-demográficas entre los casos y los controles no encontramos diferencias entre los grupos pero se debe destacar la poca presencia de hombres con 3 sujetos que representan el 5,7 % dentro del grupo casos y 10 sujetos en el de los controles, alcanzando el 12%. En cuanto a la distribución etaria

entre los casos y los controles esta fue similar entre los grupos y siguió la misma distribución que en la población general (tabla 3).

**Tabla 3. Distribución sociodemográfica según casos y controles**

Distribución sociodemográfica casos y controles (n:134)			
	Caso	Control	p-valor
<b>Sexo, n (%)</b>			
Mujer	49 (94,2)	72 (87,8)	0,221
Hombre	3 (5,7)	10 (12,2)	
<b>Edad, n (%)</b>			
Menor de 20 años	11 (21,1)	22 (26,8)	0,186
20 a 29 años	25 (48)	37 (45,1)	
30 a 39 años	9 (17,3)	12 (14,6)	
Mayor a 40 años	7 (13,4)	11 (13,4)	

Los sujetos que forman parte de los casos fueron más propensos de recibir hemodiálisis, además de presentar hipocomplementemia en un 76,9 %, mientras que en el grupo de controles fue en un 23,1 %. Además cuando valoramos los valores medios de C3 y C4 entre los casos y los controles los casos tenían valores medios más bajos que los controles;

el C3 obtuvo una media de 0,64 en los casos y 0,95 en los controles. Así mismo los controles obtuvieron valores más bajos para las variables que evalúan la función renal (tabla 4).

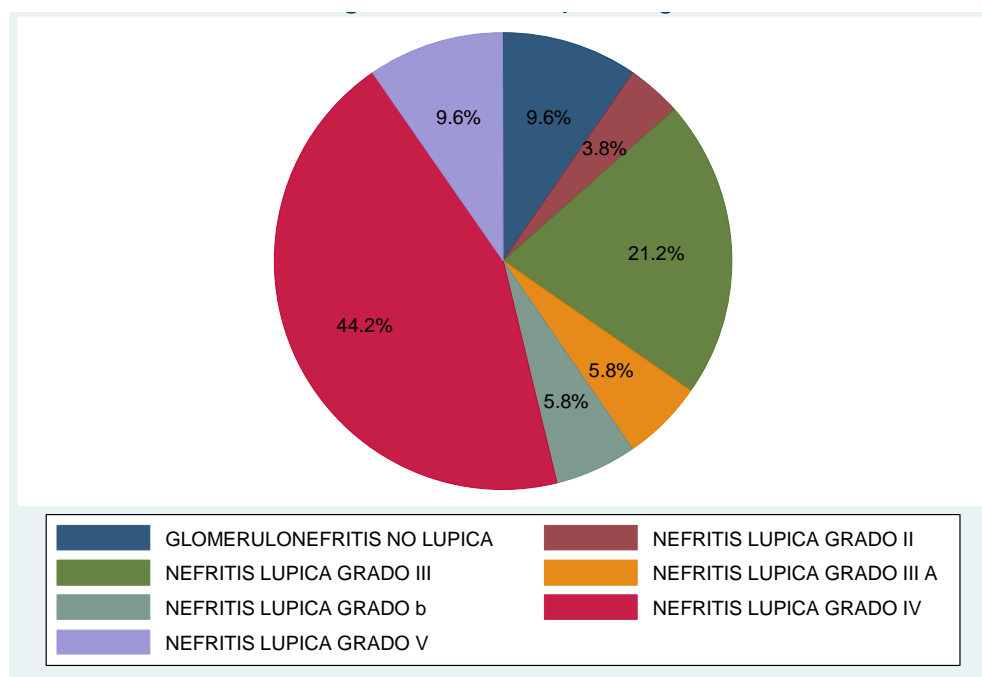
**Tabla 4: Distribución de las características clínicas según casos y controles.**

	Casos	Controles	p-valor *
<b>Hemodiálisis, n (%)</b>			
Sí	2 (3,8)	2 (2,4)	0,034
No	50 (96,1)	80 (97,5)	
<b>Hipocomplementemia, n (%)</b>			
No	12 (23,0)	63 (76,8)	0,001
Sí	40 (76,9)	19 (23,1)	
<b>Laboratorio, media (DE)</b>			
C3	0,69 (0,34)	0,95 (0,34)	0,016
C4	0,13 (0,18)	0,19 (0,19)	0,000
Proteinuria 24/h	2.239,03 (2.010,04)	652,19 (1.048,19)	0,033
Creatinina	1,65 (1,09)	1,00 (0,76)	0,001
Urea	32,4 (18,85)	23,4 (15,76)	0,028

\* Significación estadística (p< 0,05)

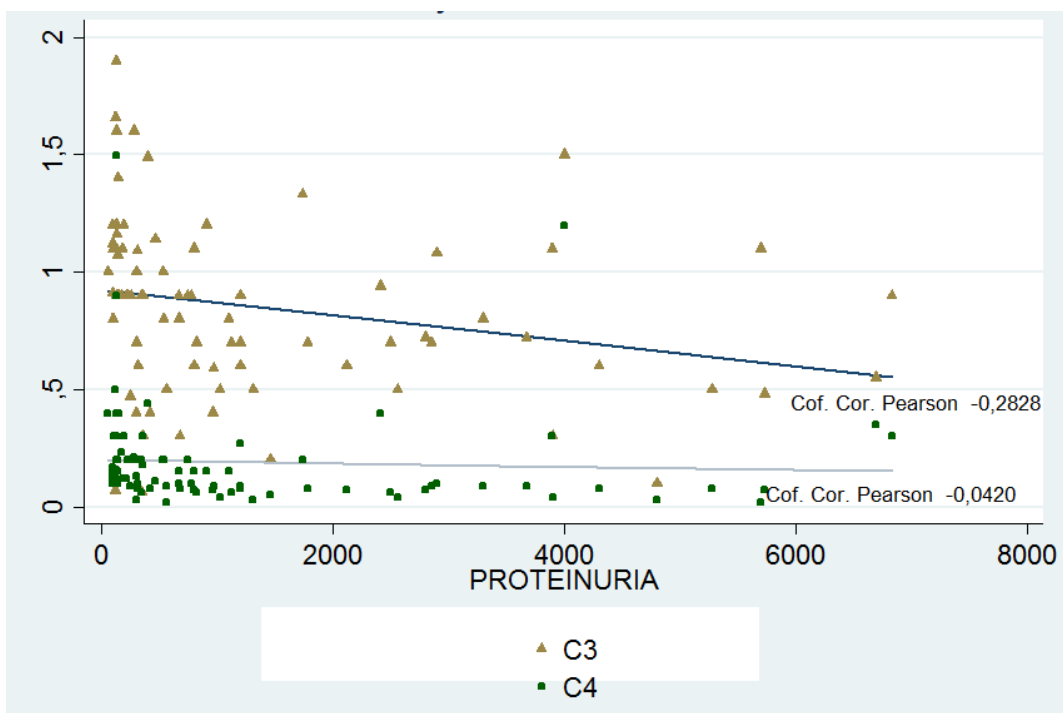
La distribución de los diagnósticos de nefropatía mediante estudio histopatológico de los sujetos del estudio fue de nefritis no lúpica alrededor del 10 % mientras que el resto de casos fueron para la nefritis lúpica con diferentes grados y/o estadios (Gráfico 1).

## Gráfico 1 Diagnóstico histopatológico

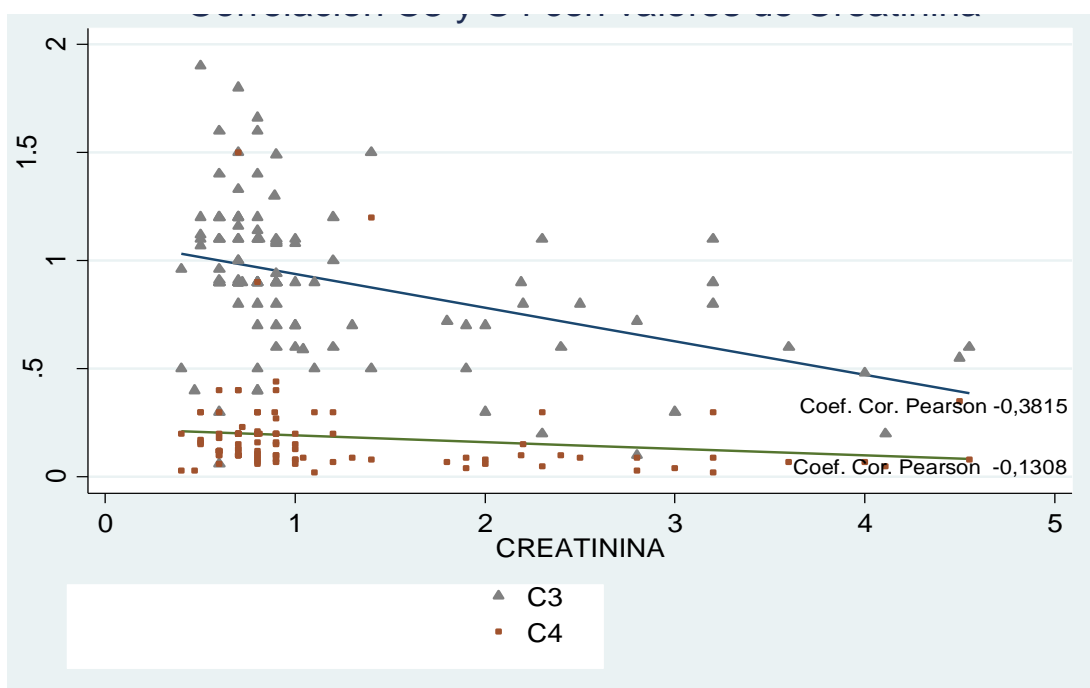


Tras hallar diferencias entre los grupos de casos y controles entre las variables clínicas y los valores de complemento realizamos una valoración del grado de correlación entre los valores de complemento (C3 y C4) y las variables de función renal (proteinuria, creatinina y urea) mediante el coeficiente de correlación Pearson obtuvimos una correlación inversa moderada entre los valores de C3 ( $R: -0,28$ ;  $R^2: 0,06$ ) y correlación inversa baja con C4 ( $R: -0,042$ ;  $R^2: 0,002$ ) con proteinuria, sin embargo el coeficiente de determinación indica que no existe una buena asociación lineal entre las variables. Esta tendencia moderada para C3 y baja para C4 fue también observable al realizar los análisis con los valores de creatinina y Urea (Gráfico 2-4).

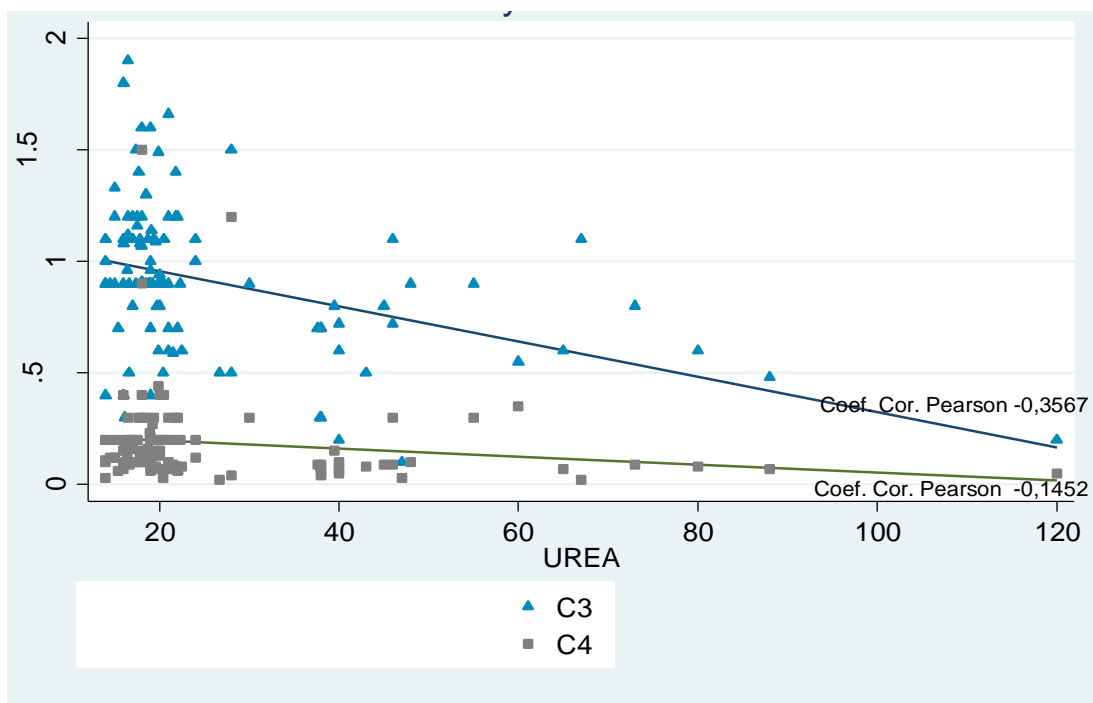
**Gráfico 2 Correlación de C3 y C4 con valores de proteinuria**



**Gráfico 3 Correlación de C3 y C4 con valores de creatinina**



**Gráfico 4 Correlación de C3 y C4 con valores de urea.**



Aquellos sujetos que tienen valores más bajos de complemento tienen mayor riesgo de presentar nefropatía lúpica (OR=11,06 IC 95 % 4,85-25,21,  $p<0,05$ ), además estos resultados se mantuvieron tanto en fuerza como en dirección tras realizar varios modelos de ajuste así el modelo 2 fue ajustado por sexo (OR=11,2 IC 95 % 4,88-25,71,  $p<0,05$ ) mientras que el modelo 3 fue ajustado por edad y sexo obteniéndose resultados similares (OR=11,54 IC 95 % 4,98-26,74,  $p<0,05$ ) además se realizó un análisis por separado dependiendo de qué factor del complemento estaba disminuido y observamos que aquellos sujetos con valores de C3 bajos

tenían un riesgo 4 veces mayor de sufrir nefropatía y aquellos con valores de C4 predominantemente bajos tenían un riesgo de 8 veces más para desarrollar nefropatía. Estos resultados también fueron similares para los diferentes modelos de ajuste. También analizamos el grado de asociación según el sexo de los sujetos, sin embargo no fuimos capaces de observar el efecto en el sexo masculino por la insuficiencia de datos (Tabla 5).

**Tabla 5. Asociación entre nefropatía lúpica e hipocomplementemia según total y tipo de complemento**

Riesgo de nefropatía en sujetos con hipocomplementemia			
	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3
	OR (IC 95 %)	OR (IC 95 %)	OR (IC 95 %)
<b>Total</b>			
Hipocomplementemia	11,06 (4,85-25,21)	11,2 (4,88-25,71)	11,54 (4,98-26,74)
<b>C3</b>			
Hipocomplementemia	4,2 (1,87-9,49)	4,09 (1,81-9,25)	4,13 (1,82-9,37)
<b>C4</b>			
Hipocomplementemia	8,44 (3,77-18,89)	8,57 (3,8-19,33)	8,64 (3,82-19,55)
<b>Mujer</b>			
Hipocomplementemia	9,98 (4,28-23,31)	-	10,14 (4,32-23,84)

Modelo 1: Análisis crudo

Modelo 2: Análisis ajustado por sexo

Modelo 3: Análisis ajustado por sexo y edad.

Todos los valores tienen significancia estadística ( $p < 0,05$ )



## **CAPÍTULO V**

### **5. DISCUSIÓN**

La nefritis lúpica es una complicación frecuente del lupus eritematoso sistémico, afecta principalmente a mujeres en edad fértil, pero puede ser más grave si se presenta en edades más tempranas o tardíamente. La prevalencia de esta complicación es de alrededor el 50 % sin embargo esto depende de la etnia, genero, edad e incluso de la calidad de vida de los pacientes con LES, con lo que puede variar entre un 40 a 70 % (8,9). Nuestro estudio determino una prevalencia similar de NL, el 38,8 % de pacientes presento esta complicación, determinada por biopsia renal percutánea, así mismo fue más frecuente en mujeres con un 90 %, de las cuales un 46,2 % tenía entre 20 y 30 años, hallazgos similares a los de la literatura. Pons-Estel y cols determinaron un incremento del riesgo de NL en mujeres en edad reproductiva, sin embargo en etnia afrodescendiente en los Estados Unidos (8).

La indicación para la realización de una biopsia renal en un paciente con LES está dada por el hallazgo de datos analíticos que evidencien una alteración de la función renal, sobre todo si se trata de un deterioro inexplicado de la misma. Un valor confirmado igual o mayor a 0,5 gramos de proteínas en orina de 24 horas, es el principal criterio para indicar una biopsia renal percutánea, sin embargo la evidencia de microhematuria,

leucocituria o cilindruria también nos hablan de un deterioro importante de la función renal en los pacientes con LES. Los criterios para repetir una biopsia renal son aun controversiales sin embargo la persistencia de proteinuria es uno de los marcadores más fiables para la realización de una re-biopsia (1). Nuestros hallazgos determinaron valores medios de proteinuria en orina de 24 horas de más de 1.200 miligramos (1.2 gramos) en todos los pacientes, de 2.239 miligramos en el grupo de casos y de 652 miligramos en el grupo de los controles, lo que se traduce en la necesidad e indicación de realización de una primera biopsia renal en el grupo de controles y una re-biopsia en el grupo de casos, debido a la persistencia de proteinuria.

Nuestros datos determinaron que el principal tipo de nefropatía lúpica en nuestro estudio fue la NL grado IV, con un 44,2 %, seguida de la NL grado III, NL grado V, NL grado IIIa y IIIb y la NL grado II, con un 21,2, 9,6, 5,8, y 3,8 % respectivamente, mientras que la nefritis no lúpica se presentó en un 9,6 %. Nuestros hallazgos difieren de los encontrados en la revisión bibliográfica ya que Ishizaqui y cols (50), determinaron que las frecuencias de los tipos de NL en su estudio fueron en orden descendente las siguientes: grado II, grado I, grado III, grado V, grado IV, con un 39, 33, 14, 11 y 3 % respectivamente.

Los pacientes con NL tienen un riesgo de enfermedad renal crónica en aproximadamente un 25 %, en la mayoría de los casos con necesidad de tratamiento renal sustitutivo (1). Nuestros resultados determinaron que cuatro de los ciento treinta y cuatro pacientes se encontraban en hemodiálisis, es decir el 2,99 % de pacientes, lo cual difiere de lo referido anteriormente. Esto podría deberse a un adecuado control y monitoreo de la enfermedad así como a un manejo acertado en cuanto al tratamiento se refiere. Sin embargo este hallazgo podría ser producto de factores no modificables que estén a relación, sobre todo con nuestra etnia, lo que podría ser tema de estudios posteriores.

La disminución del complemento en sangre es un hallazgo frecuente y además un criterio de actividad del LES, sin embargo no es distinguible si dicha actividad es sistémica o dependiente y sugerente únicamente del daño renal por la enfermedad, en el contexto del desarrollo de una NL (32). Se ha comprobado la relación entre la disminución del componente 1q del complemento, sea este por déficit genético o por la presencia de auto-anticuerpos (anticuerpos anti c1q), con la predisposición y el desarrollo de afectación renal en los pacientes con LES. La medición de títulos altos de anti-c1q se han asociado con episodios de actividad a nivel renal de la enfermedad además de recaídas (31,51). En nuestro medio únicamente disponemos de la medición de los componentes 3 y 4 del

complemento en sangre. Nuestro estudio evidenció que el 55,7 % de los sujetos presentaron complemento bajo, de estos el 53,3 % tuvo diagnóstico de NL dado por biopsia renal percutánea. En términos generales cuando hablamos de hipocomplementemia nos referimos a la disminución sérica de los niveles de complemento, sin embargo el avance en las técnicas de laboratorio han permitido la medición de más componentes del mismo así como de anticuerpos contra este, así los estudios a los que hacemos referencia han determinado que la disminución del complemento es un factor de riesgo para el desarrollo de NL, lo que concuerda con nuestros hallazgos, y la medición específica de ciertos componentes del complemento tales como el  $C3$ , y su asociación encontrada con comportamientos específicos de la NL, podrían ser determinantes sujetas a estudios futuros.

Dentro de los principales resultados del presente estudio, encontramos una fuerte asociación de riesgo entre hipocomplementemia y el desarrollo de nefritis lúpica con un  $OR=11,06$ , datos con significancia estadística con un valor de  $p$  menor a 0,05. La tendencia se mantuvo después de realizar modelos de ajuste para edad y género obteniendo  $OR=11,54$  y 11,2 respectivamente. Cumpliendo así el gran objetivo de nuestro estudio además de confirmar nuestra hipótesis. No encontramos estudios previos que hayan medido individualmente esta asociación de riesgo sin embargo

Orbai y cols en su estudio (32), determinaron que los anticuerpos anti-c1q, anti-dsDNA y la hipocomplementemia en conjunto se asocian fuertemente con el desarrollo de afectación renal del LES (OR=14,9 IC 95 % 5,8-38,4,  $p<0,01$ ) (32). Aunque este estudio asocio varios factores y no únicamente la hipocomplementemia, como predisponentes al desarrollo de NL, es evidente la similitud de sus hallazgos con los de nuestro estudio.

Los demás hallazgos obtenidos determinaron que los sujetos en quienes el componente 4 del complemento era el predominantemente bajo, se asociaron en mayor medida con el desarrollo de NL que los que tenían más bajo el componente 3 del complemento, evidenciándose un OR=8,44 y 4,2 respectivamente. Es decir que quienes tuvieron c4 más bajo que c3 tuvieron el doble de riesgo de presentar diagnóstico de NL. Este resultado difiere de los hallazgos encontrados por Ishizaki y cols (50), los mismos que evidenciaron una asociación de riesgo principalmente con el componente 3 del complemento y el desarrollo de NL (OR=38,5 IC 95 % 4,3-344,9,  $p<0,001$ ) lo que nos invita a aclarar dichos resultados es próximos estudios.

El monitoreo de la actividad de la enfermedad mediante la medición de marcadores inmunológicos, así como de la analítica de la función renal en los pacientes con LES se recomienda con una frecuencia de tres a seis

meses, siendo la presencia de hipocomplementemia una de las determinantes para reducir el periodo entre cada control (1). Sin embargo la recomendación de medir niveles séricos de complemento está dada únicamente como marcador de actividad de enfermedad así como de recaídas mas no como predictor del desarrollo de NL, lo que de acuerdo a nuestros hallazgos sería recomendable hacerlo, por lo que se necesitaría de estudios posteriores para determinar la frecuencia ideal para la medición de complemento en este contexto, además de recomendar la realización rutinaria de una biopsia renal percutánea en pacientes con valores persistentemente bajos de complemento e incluir a este como un nuevo criterio de biopsia renal.

En las últimas dos décadas se ha determinado que la evidencia de títulos elevados de anticuerpos anti-C1q en pacientes con LES está estrechamente asociada con afectación renal y puede predecir recaídas de la enfermedad en un periodo de tres meses aproximadamente, existiendo una fuerte asociación serológica de estos anticuerpos con anti-DNAs e hipocomplementemia como factor de riesgo para el desarrollo de nefritis lúpica (32,33,52), lo que nos sugiere a futuro analizar estos hallazgos descritos en la literatura para poder reproducirlos en nuestro medio.

## **CAPÍTULO VI**

### **6. CONCLUSIONES**

- 6.1 La prevalencia de nefritis lúpica en los pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico del hospital Eugenio espejo fue del 38,8 %.
- 6.2 El grupo etario con mayor proporción de diagnóstico de NL, fue el de entre 20 y 30 años con un 48 % de la totalidad de los casos.
- 6.3 El 55,7 % de la totalidad de los sujetos presentaron hipocomplementemia.
- 6.4 El 76,9 % de los casos presento hipocomplementemia.
- 6.5 Existe una fuerte asociación de riesgo entre hipocomplementemia y el desarrollo de nefritis lúpica en los pacientes con LES.

### **7. RECOMENDACIONES**

En relación a nuestros hallazgos consideramos de suma importancia recomendar la medición periódica de los niveles de complemento en sangre en todos los pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico. La frecuencia exacta con la que se debe realizar este monitoreo no ha sido establecida en este estudio ni en estudios previos, lo que podría ser un tema de interés para futura investigaciones.

## **CAPÍTULO VII**

### **8. BIBLIOGRAFÍA**

1. Ruiz-Irastorza G, Espinosa G, Frutos M a., Jiménez-Alonso J, Praga M, Pallarés L, et al. Diagnosis and treatment of Lupus nephritis: Consensus document from the systemic auto-immune disease group (GEAS) of the Spanish society of internal medicine (SEMI) and the Spanish society of nephrology (S.E.N.). *Nefrologia*. 2012;32(SUPPL. 1):1–45.
2. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, Wallace WD, Daikh DI, FitzGerald JD, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(6):797–808.
3. Balow JE. Clinical presentation and monitoring of lupus nephritis. *Lupus*. 2005;14(1):25–30.
4. Mosca M, Tani C, Aringer M, Bombardieri S, Boumpas D, Brey R, et al. European League Against Rheumatism recommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies. 2011;69(7):1269–74.
5. George C. Tsokos MD. *Systemic Lupus Erythematosus*. 2015;2015.
6. RAJAN MADHOK OW. *Systemic Lupus Erythematosus*. *Evid Based Nurs*. 2003;6(3):72–72.



7. MD MK, Deborah Cotton, MD M, Darren Taichman, MD P, Sankey Williams M. Systemic Lupus Erythematosus. 2014;
8. Pons-Estel GJ, Alarcon GS, Scofield L, Reinlib L, Cooper GS. Understanding the Epidemiology and Progression of Systemic Lupus Erythematosus. Vol. 39, Seminars in Arthritis and Rheumatism. 2010. p. 257–68.
9. Mohan C, Putterman C. Genetics and pathogenesis of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. Nat Rev Nephrol. Nature Publishing Group; 2015;11(6):329–41.
10. Davis LS, Hutcheson J, Mohan C. The role of cytokines in the pathogenesis and treatment of systemic lupus erythematosus. J Interferon Cytokine Res. 2011;31(10):781–9.
11. Deng Y, Tsao BP. Genetic susceptibility to systemic lupus erythematosus in the genomic era. Nat Rev Rheumatol. 2010;6(12):683–92.
12. Gladman DD, Urowitz MB, Esdaile JM, Hahn BH, Klippel J, Lahita R, et al. Guidelines for referral and management of systemic lupus erythematosus in adults. Vol. 42, Arthritis and Rheumatism. 1999. p. 1785–96.
13. Kuhn A, Bonsmann G, Anders H-J, Herzer P, Tenbrock K, Schneider M. The Diagnosis and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus. Dtsch Arztebl Int. 2015;112(25):423–32.

14. Michelle Petri, M.D. M.P.H.<sup>1</sup>, Ana-Maria Orbai, M.D.<sup>1</sup>, Graciela S. Alarcón, M.D. M.P.H.<sup>2</sup>, Caroline Gordon, M.D. F.R.C.P.<sup>3</sup>, Joan T. Merrill, M.D.<sup>4</sup>, Paul R. Fortin, M.D. M.P.H.<sup>5</sup>, Ian N. Bruce, M.D.<sup>6</sup>, David Isenberg, M.D.<sup>7</sup>, Daniel J. Wallace, M.D.<sup>8</sup>, Ola Nived MD <sup>3</sup>., Jeffrey P. Callen, M.D. F.A.C.P.<sup>33</sup>, S. Sam Lim, M.D. M.P.H.<sup>34</sup>, Barri J. Fessler, M.D. M.S.P.H. <sup>35</sup>, Murat Inanc, M.D.<sup>36</sup>, Diane L. Kamen, M.D. M.S.C.R.<sup>37</sup>, Anisur Rahman, M.D. F.R.C.P. Ph.D<sup>7</sup>, Kristjan Steinsson, M.D. Ph.D.<sup>38</sup>, Andrew G. Franks Jr., M.D. F.A.C LS, M.A.<sup>1</sup>, Suhail Hameed, M.D.<sup>1</sup>, Hong Fang, M.D. M.S.<sup>1</sup>, Ngoc Pham, B.A.<sup>1</sup>, Robin Brey, M.D. <sup>40</sup>, Michael H. Weisman, M.D.<sup>41</sup>, Gerald McGwin Jr., Ph.D.<sup>42</sup>, and Laurence S. Magder PD, M.P.H.<sup>43</sup>. Derivation and Validation of Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. 2013;64(8):2677–86.
15. Inês L, Silva C, Galindo M, López-Longo FJ, Terroso G, Romão VC, et al. Classification of systemic lupus erythematosus: Systemic Lupus International Collaborating Clinics versus American College of Rheumatology criteria. A comparative study of 2,055 patients from a real-life, international systemic lupus erythematosus cohort. Arthritis Care Res. 2015;67(8):1180–5.
16. Zhou WJ, Yang C-D. The causes and clinical significance of fever in systemic lupus erythematosus: a retrospective study of 487

- hospitalised patients. *Lupus*. 2009;18(9):807–12.
17. AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY. Guidelines for referral and management of systemic lupus erythematosus in adults. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus Guidelines. *Arthritis Rheum*. 1999;42(9):1785–96.
  18. Bertsias G, Ioannidis JP, Boletis J, Bombardieri S, Cervera R, Dostal C, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(2):195–205.
  19. GK B, JPA I, Aringer M, Bollen E, Bombardieri S, IN B, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(12):2074–82.
  20. Wiesik-Szewczyk E, Olesinska. B-cell targeted therapy in systemic lupus erythematosus: potential of rituximab. *Biol Targets Ther*. 2012;347.
  21. Bertsias GK, Salmon JE, Boumpas DT. Therapeutic opportunities in systemic lupus erythematosus: state of the art and prospects for the new decade. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(9):1603–11.
  22. Lan L, Han F, Chen J. Efficacy and safety of rituximab therapy for

systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2012;13(9):731–44.

23. Aringer M, Burkhardt H, Burmester GR, Fischer-Betz R, Fleck M, Graninger W, et al. Current state of evidence on “off-label” therapeutic options for systemic lupus erythematosus, including biological immunosuppressive agents, in Germany, Austria and Switzerland--a consensus report. *Lupus*. 2012;21(4):386–401.
24. Ismael Calero and Iñaki Sanz. Targeting B cells for the treatment of SLE: The beginning of the end or the end of the beginning? 2015;73(4):389–400.
25. Urowitz MB, Feletar M, Bruce IN, Ibañez D, Gladman DD. Prolonged remission in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2005;32(8):1467–72.
26. Yurkovich M, Vostretsova K, Chen W, Aviña-Zubieta JA. Overall and cause-specific mortality in patients with systemic lupus erythematosus: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(4):608–16.
27. Fors Nieves CE, Izmirly PM. Mortality in Systemic Lupus Erythematosus: an Updated Review. *Curr Rheumatol Rep*. 2016;18(4):21.
28. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a

- 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. Mortality. 2003;82(5):299–308.
29. Lu J, Tam LS, Lai FMM, Kwan BCH, Choi PCL, Li EKM, et al. Repeat renal biopsy in lupus nephritis: A change in histological pattern is common. *Am J Nephrol*. 2011;34(3):220–5.
30. Ortega L, Schultz D, Lenz O, Pardo V, Contreras G. Review: Lupus nephritis: pathologic features, epidemiology and a guide to therapeutic decisions. *Lupus*. 2010;19(5):557–74.
31. Alsuwaida A, Husain S, Ghonaim M Al, Aloudah N. Prognostic Significance of C1q Deposition in Serial Biopsies for Predicating the Long-term Outcome in Patients with Proliferative Lupus Nephritis. 2016;27(2):305–11.
32. Orbai A-M, Truedsson L, Sturfelt G, Nived O, Fang H, Alarcón G, et al. Anti-C1q antibodies in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2014;(July 2014):42–9.
33. Chen Z, Wang G-S, Wang G-H, Li X-P. Anti-C1q antibody is a valuable biological marker for prediction of renal pathological characteristics in lupus nephritis. *Clin Rheumatol*. 2012;31(9):1323–9.
34. Yung S, Chan TM. Mechanisms of kidney injury in lupus nephritis - the role of anti-dsDNA antibodies. *Front Immunol*. 2015;6(SEP):1–11.

35. Yap DYH, Lai KN. Pathogenesis of renal disease in Systemic Lupus Erythematosus—the role of autoantibodies and lymphocytes subset abnormalities. *Int J Mol Sci.* 2015;16(4):7917–31.
36. Davidson A. Editorial: Autoimmunity to vimentin and lupus nephritis. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(12):3251–4.
37. Kinloch AJ, Chang A, Ko K, Henry Dunand CJ, Henderson S, Maienschein-Cline M, et al. Vimentin is a dominant target of in situ humoral immunity in human lupus tubulointerstitial nephritis. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(12):3359–70.
38. Giannico G, Fogo AB. Lupus Nephritis: Is the Kidney Biopsy Currently Necessary in the Management of Lupus Nephritis? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(1):138–45.
39. Daleboudt GMN, Bajema IM, Goemaere NNT, van Laar JM, Bruijn J a, Berger SP. The clinical relevance of a repeat biopsy in lupus nephritis flares. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(12):3712–27.
40. Lu J, Tam L-S, Lai FM-M, Kwan BC-H, Choi PC-L, Li EK-M, et al. Repeat Renal Biopsy in Lupus Nephritis: A Change in Histological Pattern Is Common. *Am J Nephrol.* 2011;34(3):220–5.
41. Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, Aringer M, Bajema I, Berden JHM, et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult

- and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(11):1771–82.
42. Group KW. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl.* 2012;2(2):1–274.
  43. Rovin BH, Parikh S V., Hebert LA, Chan TM, Mok CC, Ginzler EM, et al. Lupus Nephritis: Induction Therapy in Severe Lupus Nephritis--Should MMF Be Considered the Drug of Choice? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(1):147–53.
  44. Ntali S, Bertsias G, Boumpas DT. Cyclophosphamide and Lupus Nephritis: When, How, For How Long? *Clin Rev Allergy Immunol.* 2011;40(3):181–91.
  45. Bomback AS, Appel GB. Updates on the Treatment of Lupus Nephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(12):2028–35.
  46. Lenz O, Waheed AA, Baig A, Pop A, Contreras G. Lupus Nephritis: Maintenance Therapy for Lupus Nephritis--Do We Now Have a Plan? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(1):162–71.
  47. Song D, Wu L-H, Wang F-M, Yang X-W, Zhu D, Chen M, et al. The spectrum of renal thrombotic microangiopathy in lupus nephritis. *Arthritis Res Ther. BioMed Central Ltd;* 2013;15(1):R12.
  48. Kalloo S, Aggarwal N, Mohan P, Radhakrishnan J. Lupus Nephritis: Treatment of Resistant Disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(1):154–61.


49. Saxena R, Mahajan T, Mohan C. Lupus nephritis: current update. *Arthritis Res Ther*. 2011;13:240.
50. Ishizaki J, Saito K, Nawata M, Mizuno Y, Tokunaga M, Sawamukai N, et al. Low complements and high titre of anti-Sm antibody as predictors of histopathologically proven silent lupus nephritis without abnormal urinalysis in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2015;54(3):405–12.
51. Ortega LM, Schultz DR, Lenz O, Pardo V, Contreras GN. Review: Lupus nephritis: pathologic features, epidemiology and a guide to therapeutic decisions. *Lupus*. 2010;19(5):557–74.
52. Stojan G, Petri M. Anti-C1q in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2016;25(8):873–7.



## CAPÍTULO VIII

### 9. ANEXOS

#### 9.1 REPORTE DE LABORATORIO DEL HOSPITAL EUGENIO ESPEJO

 <b>HOSPITAL DE ESPECIALIDADES EUGENIO ESPEJO</b> SERVICIO DE LABORATORIO CLINICO		CODIGO PACIENTE : FECHA/HORA RECEPCION : FECHA/HORA IMPRESION : EDAD : ORIGEN :	
PACIENTE	:	GARCIA TORRES DIANA DE LA ROSA	
No CEDULA	:	0922153697	
MEDICO	:	DR SALAZAR	
SERVICIO	:	NEFROLOGIA	
PRUEBA	RESULTADO	UNIDAD	
<b>HEMOGRAMA</b>			
<b>Método: CBC+IMI</b>			
Globulos Blancos	7.90	$\times 10^3 / \text{ul}$	
Neutrofilos	4.24	$\times 10^3 / \text{ul}$	
Linfocitos	2.88	$\times 10^3 / \text{ul}$	
Monocitos	0.55	$\times 10^3 / \text{ul}$	
Eosinofilos	0.15	$\times 10^3 / \text{ul}$	
Basofilos	0.04	$\times 10^3 / \text{ul}$	
Neutrofilos%	53.60	%	
Linfocitos %	36.50	%	
Monocitos %	7.00	%	
Eosinofilos %	1.90	%	
Basofilos %	0.50	%	
Recuento de Globulos Rojos	4.32	$\times 10^6 / \text{ul}$	
Hemoglobina	10.90	g/dl	
Hematocrito	32.80	%	
Volumen Corpuscular Medio	75.90	fl	
HB Corpuscular Media	25.20	pg	
Concent. HB Corpuscular Media	33.20	g/dl	
Ancho de Distribución de G.R. S.D.	44.70	fl	
Ancho de Distribución de G.R. S.V. %	16.60	%	
Plaquetas	340	$\times 10^3 / \text{ul}$	
Volumen Plaquetario medio	10.60	fl	
VALOR DE REFERENCIA 0 - 200			
Granulocitos Inmaduros #	0.04		
Granulocitos Inmaduros %	0.5		
Validado por			
<b>BIOQUIMICOS ( SUERO )</b>			
<b>QUIMICA SANGUINEA</b>			
<b>Método: Fotometría Automatizada</b>			
Urea	90.90	mg/dl	
<b>Proteinas en Orina 24 Horas</b>			
<b>Método: Espectrofotometría</b>			
Proteinas Orina 24 Horas	866.74	mg/24h	
<b>QUIMICA SANGUINEA</b>			

## 9.2 REPORTE DE BIOPSIA RENAL

243

*Dra. Mariana Naranjo R.*  
ANATOMIA PATOLOGICA - CITOPATOLOGIA - MICROSCOPIA ELECTRONICA  
Especializada en Anatomía Patológica en la República de Costa Rica  
Avenida de los Shyris No. 38-17 y Río Coca MEDICO PATOLOGO - HOSPITAL MILITAR  
Teléfono: 451

NOMBRE PACIENTE : PCIE. SANDRA LUCRECIA VILLACIS SANTILLAN  
EDAD : 45 AÑOS NO. H. 595533  
MEDICO QUE SOLICITA : DR WILSON SALAZAR  
HOSPITAL "EUGENIO ESPEJO"

ANTECEDENTES : LES. HTA

PIEZA REMITIDA : RIÑON  
OPERACIÓN PRACTICADA : BIOPSIA PERCUTANEA

FECHA : QUITO, 19 de Agosto de 2009

EXAMEN ANATOMO PATOLOGICO

ESTUDIO MACROSCOPICO:

Muestra representada por CINCO cilindros de tejido blando, color rosado, que miden 1.0 x 0.2cm.  
SE PROCESA TODO EL TEJIDO ENVIADO PARA MICROSCOPIA OPTICA, HISTOQUIMICA E INMUNOLOGIA DIRECTA EN TEJIDO.

ESTUDIO MICROSCOPICO:

Los cortes histológicos identifican parénquima renal constituido por 15 GLOMERULOS, con proliferación mesangial focal en menos del 50 % de la muestra, con disminución del espacio urinario, hipertrofia y edema del mesangio, con cápsula de Bowman gruesa. MBG GRUESA uniformes. Dos Glomérulos con hialinosis focal y segmentaria. Los TUBULOS con distrofia moderada del epitelio, MBT gruesa, PAS positiva. El INTERSTICIO con edema, congestión peri-glomerular, escasa hemorragia. Los VASOS con hipertrofia de la pared sin oclusión de la luz de los capilares tanto en vasos de pequeño y mediano calibre.

GRADO DE ACTIVIDAD: MODERADA INDICE DE CRONICIDAD: LEVE

INMUNOLOGIA DIRECTA EN TEJIDO:

IG IGG. POSITIVO XXX GRANULAR EN MESANGIO  
IGM POSITIVO RETICULAR XXX EN MESANGIO (GEFS)  
E INTERSTICIO DIFUSO.  
IGE NEGATIVO IGA NEGATIVO  
C3 POSITIVO XXX LINEAL EN PAREDES CAPILARES  
C4 NEGATIVO CIQ NEGATIVO. FIBRINOGENO NEGATIVO.

DIAGNOSTICO:

RIÑON. BIOPSIA PERCUTANEA

I. NEFRITIS LUPICA GRADO III B.  
PROLIFERATIVA MESANGIAL. (LESIONES < DEL 50%)  
ESCLEROSANTE FOCAL

GRADO DE ACTIVIDAD: MODERADA INDICE DE CRONICIDAD: LEVE  
VER DESCRIPCION

*Dra. Mariana Naranjo R.*  
MEDICO - PATOLOGO  
C.O.D. C.M.R. 1978

### 9.3 MODELO DE BASE DE DATOS

N° HCL	NOMBRE	EDAD	SEXO	NL	C3	C4	HIPOCOM	PROTE	CR	UREA	C1Q	HD

## **GLOSARIO DE TÉRMINOS**

LES: Lupus Eritematoso Sistémico.

NL: Nefritis lúpica

OR: Odds ratio

IC: Intervalo de confianza

EULAR: Liga europea en contra del reumatismo

C1q: Componente 1q del complement

ACR: Colegio Americano de reumatología

ANA: Anticuerpos antinucleares

dsDNA: ADN native

SLICC: Systemic Lupus International Collaborating Clinics

FDA: Food and drug administration

EMA: European medicines agency

TLRs: Toll like receptors

PAMPs: Patrones moleculares asociados a patógenos